(54) [Title of the Invention] Liquid drop operating method and device

(57) [Abstract]

[Problem] To operate a trace of liquid as liquid drop, and convey, mix, observe and measure.

[Solving Means] It comprises a light permeable substrate with water repellent surface, optical tweezers for capturing spherical liquid drops provided on the substrate, means for introducing liquid drops on the water repellent substrate, and means for conveying liquid drops on the water repellent substrate.

[Claims]

[Claim 1] A liquid drop operation method comprising a light permeable substrate with water repellent surface, optical tweezers for capturing spherical liquid drops provided on the substrate, means for introducing liquid drops on the water repellent substrate, means for conveying liquid drops on the water repellent substrate, and means for measuring the state of liquid drops.

[Claim 2] A liquid drop operation device comprising a light permeable substrate with water repellent surface, optical tweezers for capturing spherical liquid drops provided on the substrate, means for introducing liquid drops on the water repellent substrate, means for conveying liquid drops on the water repellent substrate, and means for measuring the state of liquid drops.

[Claim 3] The liquid drop operation device of claim 2, wherein the means for measuring the state of liquid drops is means for measuring the pH of liquid drops.

[Claim 4] The liquid drop operation device of claim 2, wherein the means for measuring the state of liquid drops is means for measuring the ion concentration of liquid drops.

[Claim 5] The liquid drop operation device of claim 2, wherein the means for measuring the state of liquid drops is means for measuring the absorbance of liquid drops.

[Claim 6] The liquid drop operation device of claim 2, wherein the means for measuring

the state of liquid drops is means for measuring the fluorescent intensity of liquid drops.

[Claim 7] The liquid drop operation device of claim 1, wherein a small hydrophilic region is formed on the water repellent substrate.

[Claim 8] The liquid drop operation device of claim 1, wherein the means for agitating liquid drops is provided on the water repellent substrate.

[Claim 9] The liquid drop operation device of claim 8, wherein the means for agitating liquid drops is means for emitting ultrasonic waves to the liquid drops.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technical Field of the Invention] The present invention relates to a method and a device for conveying liquid drops formed on a water repellent substrate.

[0002]

[Background Art] Capturing technology of fine particles by using converging light was proposed by Arthur Ashkin et al., and a patent is filed in the title of optical trap device (Japanese Patent Application Laid-Open No. 2-91545). An optical trap is a technology of emitting converging light to spherical particles of higher refractive index than the refractive index of solvent of polystyrene spheres or the like, applying impulse on fine particles by he light refracting phenomenon of light in the spheres, and converging the fine particles on the light converging point by this force. By employing this technique, by moving the position of the converging point of the converging light created by using the objective lens of microscope, fine particles in a size of several tens of nm to several tens of μm can be moved freely in the X-, Y-, and Z-axis direction without making contact.

[0003] If a sphere has higher refractive index than solvent, in principle, it can be captured by optical tweezers even if it is not solid. Actually, liquid drops of liquid paraffin or other organic solution becoming round in water can be captured by optical tweezers, as reported by Misawa et al. in collected papers of Photochemical Research Meeting, pages 7 to 8 (1990).

[0004] Super-water repellent technology is reported, for example, by Takashi Tsujii in "Chemistry and Industry", vol. 49, No. 7, pages 938 to 940 (1996). Tsujii and others made lumpy surface having fractal structure on the substrate surface, and succeeded in manufacture of water repellent substrate of contact angle of water drop and substrate of 174 degrees.

[0005]

[Problems that the Invention Is to Solve] Of the prior arts, operation for capturing liquid drops made by repelling action of water and oil by optical tweezers required that the refractive index of liquid drops should be higher than the refractive index of the solvent. Therefore, if water is used as solvent, the hydrophobic property is too high to be mixed with water, it can be applied only in capturing of liquid drops of oil of which viscosity is adequately high, and refractive index is sufficiently higher than 1.33 of refractive index of water. Similarly, if attempted to operate water drops by using oil as solvent, the oil is too hydrophobic to mix with water, and it can be applied only in liquid drops of which viscosity is adequately high, and refractive index is sufficiently lower than 1.33 of refractive index of water.

[0006] On the boundary of water and oil, for example, components soluble in organic solvent such as fatty acid dissolved in water diffuse into oil drops, and in the conventional liquid drop capturing method using converging light, components of solvent and oil drops may be mixed with each other.

[0007] It is hence an object of the invention to present a method and a device of liquid operation capable of capturing liquid drops by optical tweezers, regardless of the refractive index of liquid and without requiring mixing with other solvent.

[0008]

[Means for Solving the Problems] To achieve the object, the liquid drop operation method and device of the invention comprise a light permeable substrate with water repellent surface, optical tweezers for capturing spherical liquid drops provided on the

water repellent substrate, means for introducing liquid drops on the water repellent substrate, means for conveying liquid drops on the water repellent substrate, and means for measuring the state of liquid drops. The means for measuring the state of liquid drops is, for example, means for measuring the pH of liquid drops, the ion concentration, the absorbance, or the fluorescent intensity. The liquid drop operation method and device of the invention have means for agitating a plurality of liquid drops. The means for agitating has, for example, means for emitting ultrasonic waves to the liquid drops.

[0009]

[Embodiments of the Invention] The liquid drop operation method and device of the invention are described below by referring to a schematic view of first embodiment shown in Fig. 1. In Fig. 1, reference numeral 11 is a water repellent substrate, 21, 22, 23 and 24 are pipettes, 31, 32, 33 and 34 are liquid drops, 41, 42 and 43 are hydrophobic sections, 51 is a light source, 52 is a photo receiver, 61 is a pH electrode, 62 is an ion electrode, 71 is an agitation unit, and 81 is an objective lens.

[0010] The device of the embodiment comprises the objective lens 81 of microscope, a light permeable substrate with water repellent surface 11, pipettes 21, 22, 23 and 24 for introducing liquid drops of reagent or sample onto the substrate, pH electrode 61 for measuring the pH of liquid drops, ion electrode 62 for measuring the ion concentration, agitation unit 71 for agitating mixed liquid drops, light source 51 for measuring the absorption and fluorescent characteristics in liquid drops, and photo receiver 52.

[0011] Liquid drops 31, 32, 33 and 34 introduced from the pipettes 21, 22, 23 and 24 are first fixed by the hydrophilic sections 41, 42 and 43 formed on the water repellent substrate so that the liquid drops may not move.

[0012] The liquid drops supplied onto the substrate 11 are captured by the converging light entering from the objective lens 81, and for example, when mixing the sample liquid drop and reagent liquid drop, each liquid drop is captured by optical tweezers, and brought closer to each other and fused, and the agitation unit 71 introduces the ultrasonic

wave to the fused liquid drops, and the components in the liquid drops are mixed. The mixed liquid drops are sent into an optical measuring unit comprising pH electrode 61, ion electrode 62, or light source 51 and photo receiver 52 for optical measurement, depending on the purpose, and the characteristics of liquid drops can be measured. Or, the state of the liquid drops may be always observed from optical microscope, and measuring items may be selected corresponding to the situation of the state depending on changes of state in the liquid drops, and selected items may be measured.

[0013] Fig. 2 shows a mode of two liquid drops 111 and 112 captured on the substrate. In Fig. 2, reference numeral 91 is a water repellent substrate, 101 is an objective lens, 111 and 112 are liquid drops, and 121 and 122 are converging lights. The substrate 91 is made of a material for passing the converging light for capturing liquid drops 111 and 112. When two converging lights 121 and 122 are introduced from the objective lens 101, liquid drops can be captured on the converging points on the substrate. The captured liquid drops move between the converging lights 121 and 122, and hence can move on the substrate 91.

[0014] Fig. 3 schematically shows a configuration of optical system of the embodiment. In Fig. 3, reference numeral 131 is a light source, 141 and 142 are mirrors, 151 is a condenser lens, 152 is an objective lens, 161 is a water repellent substrate, 162 is a container, 163 is a temperature and humidity adjusting unit, 171, 172 and 173 are opaque mirrors, 181 and 182 are mirror driving units, 191 is a fluorescent light source, 192, 202 and 212 are lenses, 193, 203 and 213 are filters, 201 and 211 are optical tweezers light sources, and 221 is a camera.

[0015] First, visible light entering from the light source 131 is emitted to the water repellent substrate 161 by way of condenser lens 151, and by the light from the light source, the state of liquid drops on the substrate can be observed by camera 221 by way of objective lens 152. The container 162 is put on the substrate, and the temperature and humidity in the container can be controlled by the temperature and humidity adjusting

unit 163. Further, fluoroscopic observation is possible by emitting only specific excitation light onto the substrate 161 through filter from the fluorescent light source 191. As for optical tweezers, by emitting converging light from the two sets of optical tweezers light sources 201 and 211 onto the substrate 161, liquid drops can be captured as shown in Fig. 2. At this time, the position of converging point of the converging light can be adjusted by moving the mirror 173, 142 by the mirror driving units 181 and 182.

[0016]

[Effects of the Invention] As described herein, the invention enables to operate a trace of liquid as liquid drops, convey, mix, observe, and measure.

[0017]

[Brief Description of Drawings]

[Fig. 1] A schematic diagram of basic configuration of first embodiment of the invention.

[Fig. 2] A schematic diagram explaining the mode of capturing of liquid drops by optical tweezers in the embodiment of the invention shown in Fig. 1.

[Fig. 3] A schematic diagram explaining a configuration of optical system in the embodiment of the invention shown in Fig. 1.

[Reference Numerals]

11 water repellent substrate, 21, 22, 23 and 24 pipettes, 31, 32, 33 and 34 liquid drops, 41, 42 and 43 hydrophobic sections, 51 light source, 52 photo receiver, 61 pH electrode, 62 ion electrode, 71 agitation unit, 81 objective lens, 91 water repellent substrate, 101 objective lens, 111 and 112 liquid drops, 121 and 122 converging lights, 131 light source, 141 and 142 mirrors, 151 condenser lens, 152 objective lens, 161 water repellent substrate, 162 container, 163 temperature and humidity adjusting unit, 171, 172 and 173 opaque mirrors, 181 and 182 mirror driving units, 191 fluorescent light source, 192, 202 and 212 lenses, 193, 203 and 213 filters, 201 and 211 optical tweezers light sources, and 221 camera.

Fig. 1

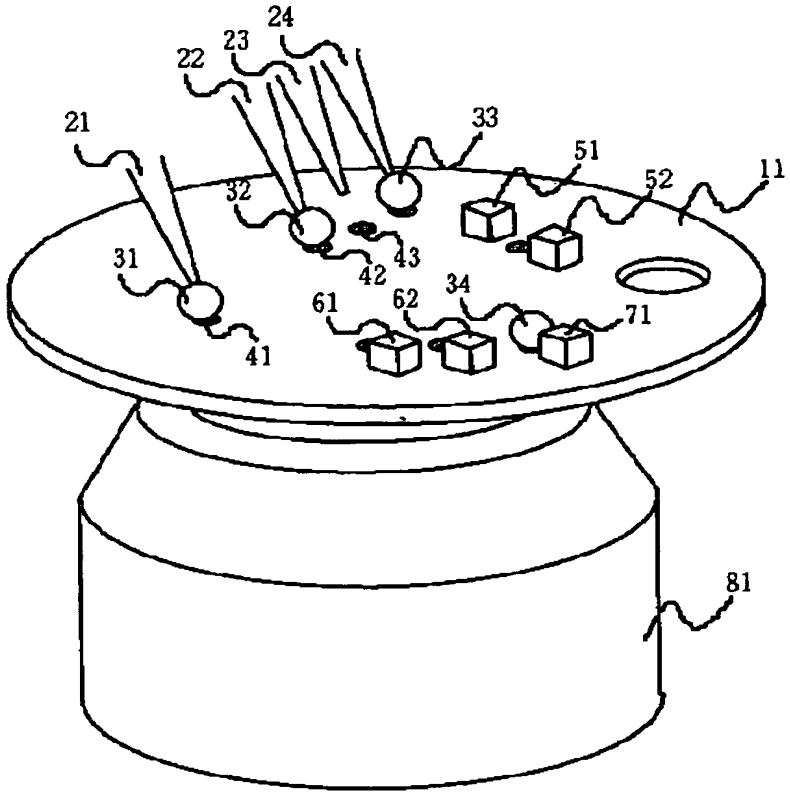


Fig. 2

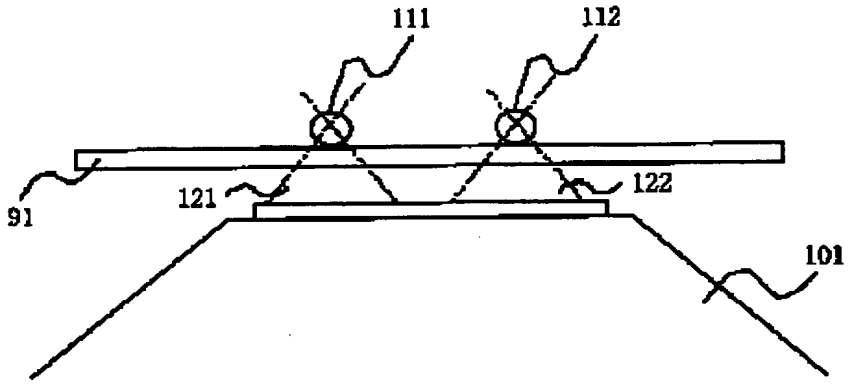
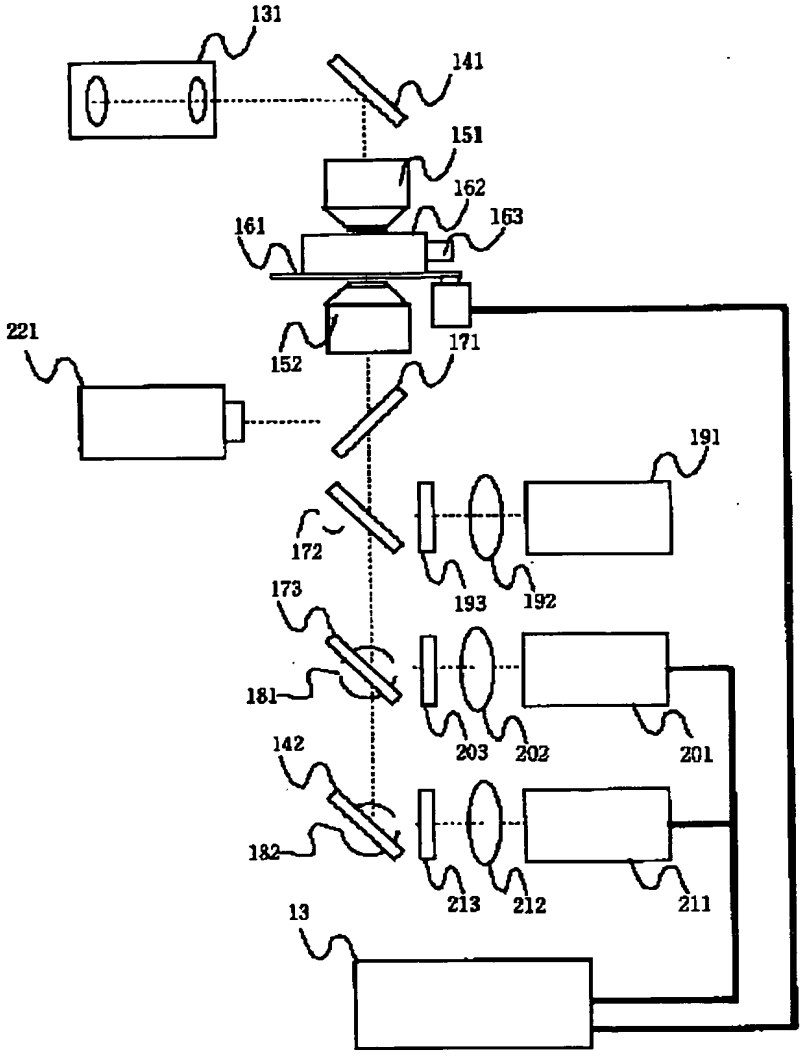


Fig. 3


131
141
151
162
163
161
221
152
171
191
172
193
192
173
181
203
202
201
142
182
213
212
211
13

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（Ａ）　(11)特許出願公開番号

特開平11－218691

(43)公開日　平成11年(1999)８月10日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	ＦＩ		
Ｇ０２Ｂ　21/32		Ｇ０２Ｂ	21/32	
Ｇ０１Ｎ　1/00	１０１	Ｇ０１Ｎ	1/00	１０１Ｋ
// Ｇ０１Ｎ　21/01			21/01	Ｚ

審査請求　未請求　請求項の数９　ＯＬ　（全４頁）

(21)出願番号　特願平10－22918

(22)出願日　平成10年(1998)２月４日

(71)出願人　000005108
株式会社日立製作所
東京都千代田区神田駿河台四丁目６番地

(72)発明者　安田　賢二
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地　株式会社日立製作所基礎研究所内

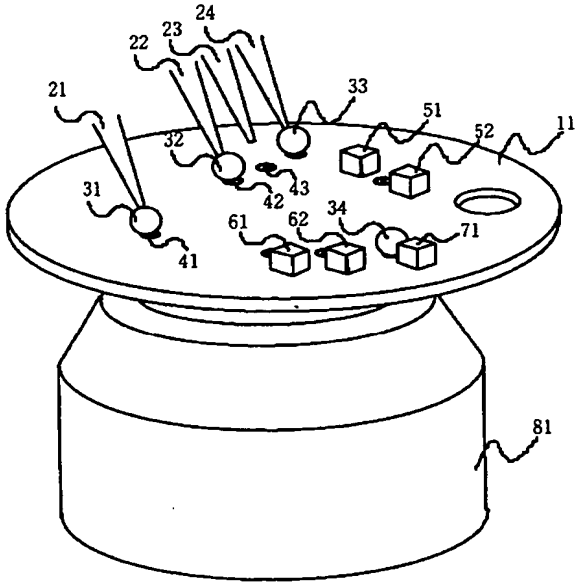
(72)発明者　佐々木　裕次
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地　株式会社日立製作所基礎研究所内

(74)代理人　弁理士　小川　勝男

(54)【発明の名称】　液滴操作方法および装置

(57)【要約】
【課題】微量の液体を液滴として操作し、運搬，混合，観察，測定することを可能とする。
【解決手段】はっ水処理を施した光透過性を持つ基板と、この基板上に作られた球状の液滴を捕獲する光ピンセットと、はっ水基板上に液滴を導入する手段と、はっ水基板上の液滴を運搬する手段とを有する。

図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】光透過性を持ち表面にはっ水処理を施した基板と、このはっ水基板上に作られた球状の液滴を捕獲する光ピンセットと、はっ水基板上に液滴を導入する手段と、はっ水基板上の液滴を運搬する手段と、液滴の状態を測定する手段とを用いたことを特徴とした液滴操作方法。
【請求項２】光透過性を持ち表面にはっ水処理を施した基板と、このはっ水基板上に作られた球状の液滴を捕獲する光ピンセットと、はっ水基板上に液滴を導入する手段と、はっ水基板上の液滴を運搬する手段と、液滴の状態を測定する手段とを有することを特徴とした液滴操作装置。
【請求項３】請求項２記載の液滴操作装置の液体の状態を測定する手段として、液滴のｐＨを測定する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項４】請求項２記載の液滴操作装置の液体の状態を測定する手段として、液滴のイオン濃度を測定する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項５】請求項２記載の液滴操作装置の液体の状態を測定する手段として、液滴の吸光度を測定する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項６】請求項２記載の液滴操作装置の液体の状態を測定する手段として、液滴の蛍光強度を測定する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項７】請求項１記載の液滴操作装置においてはっ水基板上に親水性を持った微小領域を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項８】請求項１記載の液滴操作装置においてはっ水基板上の液滴を撹拌する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【請求項９】請求項８記載の液滴操作装置の液体撹拌する手段として、液滴に超音波を照射する手段を持つことを特徴とした液滴操作装置。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】本発明は、はっ水基板上にできた液滴を運搬する方法および装置に関する。
【０００２】
【従来の技術】集束光を用いた微粒子の捕獲技術はアーサー・アシュキンらによって提案され、光学トラップ装置として特許出願されている（特開平2－91545号）。光学トラップは、集束光をポリスチレン球等の溶媒の屈折率より高い屈折率の球状の微粒子に当て、球の中での光の屈折現象によって微粒子に力積を作用させ、この力によって微粒子を光の集束点に捕獲する技術である。この技術を用いると、顕微鏡の対物レンズ等を利用して作り出した集束光の集束点の位置を移動させることで、数十ｎｍから数十μｍまでの大きさの微粒子を非接触にＸＹＺ軸の任意の方向に自在に移動させることが可能となる。
【０００３】また、溶媒に対して屈折率が高い球であれば、固体でなくても原理的には光ピンセットで捕獲することが可能である。実際、水中で丸くなった流動パラフィン等の有機溶液の液滴の光ピンセットによる捕獲も三澤らが光化学討論会要旨集第７頁から第８頁（１９９０年）に報告している。
【０００４】超はっ水技術に関しては、例えば辻井薫が『化学と工業』第４９巻第７号938頁から９４０頁（１９９６年）に報告している。辻井らは、基板表面にフラクタル構造を持つ凹凸面を作ることで、水滴と基板の接触角１７４°のはっ水基板を作成することに成功している。
【０００５】
【発明が解決しようとする課題】上記従来技術のうち、水と油の疎水作用によって作られた液滴を光ピンセットで捕獲，操作するためには、液滴の屈折率が溶媒の屈折率より高い必要があった。従って、溶媒に水を用いる場合には、疎水性が高くて水と混ざらず、粘度が適度に高く、かつ、屈折率が水の屈折率１．３３ より十分に高い油の液滴しか捕獲利用することはできなかった。同様に、溶媒に油を用いて、水滴を操作するためには、油は疎水性が高くて水と混ざらず、粘度が適度に高く、かつ、屈折率が水の屈折率１．３３ より十分に低いものしか用いることができなかった。
【０００６】また、水と油の液々境界面では、例えば、水中に溶けている脂肪酸などの有機溶媒に可溶な成分が、油滴中に拡散してゆくため、上記従来技術の集束光を用いた液滴捕獲法では、溶媒と液滴との成分が互いに混合されてしまう可能性があった。
【０００７】本発明の液滴操作方法および装置は、液体の屈折率に依存せず、かつ、他の溶媒との混合を必要とすること無く、液滴を光ピンセットで捕獲操作する方法および装置を提供することを目的とする。
【０００８】
【課題を解決するための手段】上記目的を実現するため、本発明の液滴操作方法および装置は、光透過性を持ったはっ水処理を施した基板と、このはっ水基板上に作られた球状の液滴を捕獲する光ピンセットと、はっ水基板上に液滴を導入する手段と、はっ水基板上の液滴を運搬する手段と、液滴の状態を測定する手段とを有する。液滴の状態を測定する手段としては、例えば、液滴のｐＨ，イオン濃度，吸光度，蛍光等を測定する手段を有する。また、本発明の液滴操作方法および装置は、複数の液滴を混合させるために液滴を撹拌する手段を持つ。撹拌する手段としては、例えば、液滴中に超音波を導入する手段等を有する。
【０００９】
【発明の実施の形態】本発明の液滴操作方法および装置について図１に示した第１の実施例の模式図を用いて以

下に説明する。図１において、１１は、はっ水処理基板、２１，２２，２３，２４はピペット、３１，３２，３３，３４は液滴、４１，４２，４３は親水部、５１は光源、５２は受光部、６１はｐＨ電極、６２はイオン電極、７１は撹拌ユニット、８１は対物レンズである。

【００１０】本実施例で示した装置は、顕微鏡の対物レンズ８１と、表面にはっ水処理を施した光透過性を持つ基板１１と、試薬あるいは試料の液滴を基板上に導入するピペット２１，２２，２３，２４と、液滴のｐＨを測定するｐＨ電極６１，イオン濃度を測定するイオン電極６２，混合液滴を撹拌する撹拌ユニット７１，液滴中の吸光，蛍光特性を測定する光源５１，受光部５２とからなる。

【００１１】ピペット２１，２２，２３，２４から導入された液滴３１，３２，３３は、まず、はっ水基板上に作られた小さな親水部４１，４２，４３によって、液滴が動かないように固定される。

【００１２】つぎに基板１１上に供給された液滴は、対物レンズ８１から入射した集束光によって捕獲され、例えば試料液滴と試薬液滴とを混合する場合には、各々の液滴を光ピンセットで捕獲し、近づけることで融合させ、撹拌ユニット７１で超音波を融合させた液滴に導入して、液滴中の成分を混合する。混合した液滴は、その目的に応じてｐＨ電極６１やイオン電極６２、あるいは光学測定のために光源５１と受光部５２とからなる光学測定ユニットに移動させ、液滴の特性を測定することができる。また、光学顕微鏡から液滴中の状態を常時観察し、液滴中の状態の変化に応じて、それらの状態に対応した測定項目を選択して測定を行ってもよい。

【００１３】図２に、基板上に捕獲された２つの液滴１１１と１１２の様子を示す。図２において、９１は、はっ水基板、１０１は対物レンズ、１１１，１１２は液滴、１２１，１２２は集束光である。基板９１は液滴１１１，１１２を捕獲する集束光を透過する素材からなり、対物レンズ１０１から２つの集束光１２１，１２２を導入した場合、基板上の各々の集束点に液滴を捕獲することができる。捕獲された液滴は、集束光１２１、１２２を移動させることで基板９１上を動くことが可能である。

【００１４】図３に本実施例の光学系の構成を模式的に示す。図３において、１３１は光源、１４１，１４２は鏡、１５１はコンデンサーレンズ、１５２は対物レンズ、１６１は、はっ水処理基板、１６２は容器、１６３は温度・湿度調節ユニット、１７１，１７２，１７３は半透鏡、１８１，１８２は鏡駆動ユニット、１９１は蛍光光源、１９２，２０２，２１２はレンズ、１９３，２０３，２１３はフィルター、２０１，２１１は光ピンセット光源、２２１はカメラである。

【００１５】まず、光源１３１から入射した可視光はコンデンサレンズ１５１によってはっ水基板１６１上に照射することができ、この光源からの光によって、基板上の液滴の状態を対物レンズ１５２を通してカメラ２２１で観察することができる。また、基板の上には容器１６２が配置されており、容器中の温度，湿度は温度・湿度調節ユニット１６３によって制御することができる。また、蛍光観察も、蛍光光源１９１からフィルターを通して特定の励起光のみを基板１６１上に照射することで可能である。光ピンセットに関しても、２組の光ピンセット光源２０１，２１１から集束光を基板１６１上に照射することで図２で示したように液滴を捕獲することが可能である。このとき、集束光の集束点の位置は、ミラー１７３，１４２を鏡駆動ユニット１８１，１８２でそれぞれを動かすことで移動させることが可能である。

【００１６】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明を用いることによって、微量の液体を液滴として操作し、運搬，混合，観察，測定することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【図１】本発明の第１の実施例の基本構成を示す模式図。

【図２】本発明の図１で示した実施例において、液滴が光ピンセットによって捕獲される様子を説明する模式図。

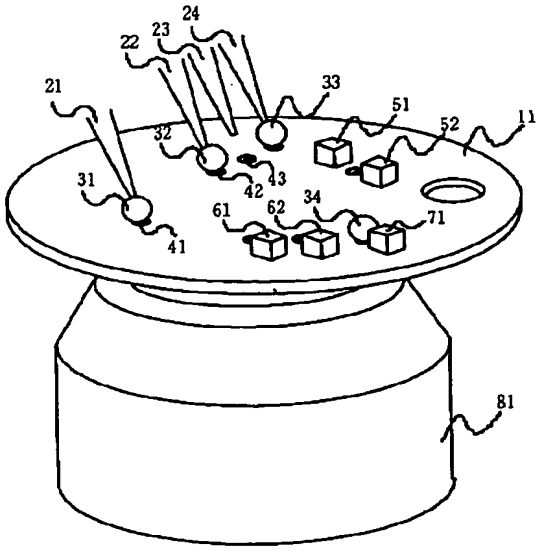
【図３】本発明の図１で示した実施例において、光学系の構成を説明する模式図。

【符号の説明】

１１…はっ水処理基板、２１，２２，２３，２４…ピペット、３１，３２，３３，３４…液滴、４１，４２，４３…親水部、５１…光源、５２…受光部、６１…ｐＨ電極、６２…イオン電極、７１…撹拌ユニット、８１…対物レンズ、９１…はっ水基板、１０１…対物レンズ、１１１，１１２…液滴、１２１，122…集束光、１３１…光源、１４１，１４２…鏡、１５１…コンデンサーレンズ、１５２…対物レンズ、１６１…はっ水処理基板、１６２…容器、１６３…温度・湿度調節ユニット、１７１，１７２，１７３…半透鏡、１８１，１８２…鏡駆動ユニット、１９１…蛍光光源、１９２，２０２，２１２…レンズ、１９３，203，２１３…フィルター、２０１，２１１…光ピンセット光源、２２１…カメラ。

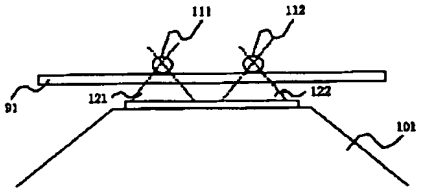
【図１】

図１



【図２】

図２



【図３】

図３

